Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Über die Wirkung des Strychninbromhydrat und anderer Salze.

Lane Medical Library

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doctorwürde

der medicinischen Facultät zu Kiel

vorgelegt von

Hermann Steudel,

approb. Arzt aus Stade.

Kiel, 1895.

Druck von A. F. Jensen.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153522_0072

Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Über die Wirkung des Strychninbromhydrat und anderer Salze.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doctorwürde

der medicinischen Facultät zu Kiel

vorgelegt von

Hermann Steudel,

approb. Arzt aus Stade.

Kiel, 1895.

Druck von A. F. Jensen.

Nr. 69.

Rectoratsjahr 1894/95.

Referent: Dr. **Hensen.**

Zum Druck genehmigt:

Quincke,

z. Z. Dekan.

Meinen Eltern

gewidmet.

In seiner soeben erschienenen Inauguraldissertation hat S. Blanck die in die deutsche Pharmakopoe aufgenommenen Salze der Alkalien erwähnt und diese nach ihrer Wirkung in zwei Gruppen gegliedert; in die eine stellte er die Verbindungen, welche praktisch vorzugsweise mit Rücksicht auf Löslichkeit und Diffusionsfähigkeit verwendet werden, während in die andere Gruppe die specifisch wirkenden Salze: die Bromide und Jodide, die Salicylate, arsenhaltigen Körper etc. verwiesen wurden. Nach Blanck kommt es bei der therapeutischen Verwendung der letztgenannten Salze in erster Linie auf die Wirkung der Säurekomponenten an.

Wird man auch im allgemeinen diesem Ausspruche zustimmen, besonders soweit die arsenigsauren Salze, die Salicylate und andere in Betracht kommen, so kann doch nicht verschwiegen werden, dass die Ansichten über die Wirkung des gleichsam in den Vordergrund gestellten Bromides durchaus nicht immer mit der Angabe Blanck's übereingestimmt haben. Es sei gestattet, hier auf diese Verhältnisse etwas näher einzugehen.

Nachdem das Brom im Jahre 1826 aufgefunden und dessen Kaliumverbindung dargestellt war, wurde mit Rücksicht auf die chemischen Beziehungen des Brom zum Jod das neue Kaliumsalz als Ersatzmittel für das Jodkalium therapeutisch geprüft. Bei diesen Vergleichungen machte man sehr bald die Erfahrung, dass das Bromsalz gegen Syphilis unwirksam sei und dass es in wesentlich anderer Weise auf den Menschen einwirke als das Jodkalium. Nach zahlreichen Mitteilungen über die beobachteten Erscheinungen trat man der Frage näher, wem das Bromkalium seine Wirkung verdanke, dem Kaligehalt oder dem Gehalt an Bromwasserstoff. Diese Frage wurde besonders lebhaft erörtert, seitdem man die eigentümliche, charakteristische Wirkung der Kaliverbindungen kennen gelernt hatte.

Blake war wohl der erste von allen Experimentatoren, der, mit dem Manometer ausgerüstet, am Tiere die Änderungen des Blutdrucks untersuchte und so feststellte, dass nach Infusion von Kalisalzen das Herz schnell zum Stillstand gebracht werde, dass die Kalisalze Herzgifte seien. Diese Mitteilung des englischen Toxikologen blieb indessen völlig unbeachtet; erst 24 Jahre später gelang es Bernard & Grandeau, die Aufmerksamkeit auf die intensive Giftwirkung der Kalisalze hinzulenken, indem sie gleichzeitig die Ungiftigkeit der Natronverbindungen betonten. Seitdem wurden mit den verschiedensten Kaliumverbindungen zahlreiche Versuche ausgeführt, vorzugsweise am Tiere, doch auch, besonders um die Wirkung auf Puls etc. zu prüfen, am Menschen. Ausser dem Kaliumchlorid und Nitrat diente zu solchen Untersuchungen besonders noch das Bromid.

Im Anschluss an die oben genannten französischen Forscher kam Guttmann, der mit Eulenburg gemeinschaftlich eine grössere Zahl Kalisalze am Tiere prüfte, zu der Überzeugung, dass im Bromkalium das Brom unwirksam sei und die am Tiere hervortretenden Wirkungen durch das Kalium bedingt würden, ebenso wie die bei den Kranken benutzten, auf Herz und Nervensystem gerichteten Wirkungen des Salzes. Schouten modificierte diese Annahme, indem er zeigte, dass die verschiedenen Kaliumsalze sich in ihrer Wirkung doch etwas unterscheiden; diese Unterschiede wurden jedoch mit der verschieden schnellen Ausscheidung in Verbindung gebracht. Demgegenüber betont Meihuizen, gestützt auf die von ihm zuerst ausgeführten Versuche über den Einfluss verschiedener Gifte auf die Reflexerregbarkeit des Rückenmarks, dass bei dem Frosche die Reflexthätigkeit sowohl durch Brom- wie Chlorkalium bald aufgehoben werde, während Bromnatrium unwirksam sei.

Gleichsam eine Mittelstellung zwischen den bisher erwähnten Experimentatoren, die nur dem Kalianteil eine Wirkung zusprechen, und anderen, die das Gleiche für die Bromkomponente in Anspruch nehmen, nimmt Rabuteau und Nothnagel ein, die von einer kombinierten Wirkung des Kali und des Bromwasserstoff sprechen. Umgekehrt hatten sich bereits Laborde sowie Martin-Damourette & Pelvet dahin ausgesprochen, dass Brom bei Benutzung des Bromkalium zur Wirkung käme; doch drang diese Ansicht so wenig durch, dass Hermann noch im Jahre 1874 in seinem

Lehrbuch sich dahin aussprechen konnte, dass das Bromkalium in seinen Wirkungen »jedenfalls keine grössere Abweichung von den Wirkungen der anderen Kalisalze« erkennen lasse, »als die Angaben über die Wirkungen der letzteren untereinander differieren.«

Nachdem schon verschiedene Ärzte sich davon überzeugt hatten, dass bei Behandlung der Epilepsie das Brom das Wirksame und das Bromnatrium sogar dem Bromkalium vorzuziehen sei, veröffentlichte Steinauer seine umfangreiche Untersuchung über die Wirkung verschiedener Bromderivate, aus der im allgemeinen geschlossen werden durfte, dass beim Gebrauch des Bromkalium das Brom hauptsächlich zur Wirkung komme. Kurz darauf führte Krosz seine Versuche aus, die er sowohl am Menschen wie an verschiedenen Tierarten anstellte; dabei wurde das Bromkalium gleichzeitig mit dem Chlorkalium und dem Bromnatrium verglichen und so, indem die quantitativen Verhältnisse der Zusammensetzung der drei Salze in entsprechender Weise berücksichtigt wurden, festgestellt, dass der Einfluss auf das Herz und damit auf die Temperatur und die Atmung im Bromkalium fast ausschliesslich dem Kali zukomme, demgegenüber aber die Herabsetzung der Reflexerregbarkeit, die cerebralen Erscheinungen, überhaupt die centralen Lähmungen eine Wirkung des Bromwasserstoffs sei. — Diese Ansicht besteht heutzutage noch zu Recht.

Man erkennt aus den vorstehenden Erörterungen, wieviel Mühe und Arbeit aufgewandt werden musste, die Wirkung eines leicht zugänglichen, gut haltbaren und von Jahr zu Jahr umfangreicher gebrauchten Mittels festzustellen. Berücksichtigt man die therapeutische Anwendung, besonders die gegen Epilepsie, dann darf man wohl von dem vielgebrauchten Bromid sagen, dass es nur als Brommittel in Betracht kommt; berücksichtigt man aber die gesamte Wirkung, dann darf die des Kaligehaltes nicht vernachlässigt werden und man muss, wie es auch in praxi geschieht, zwischen Bromkalium, Bromnatrium und Bromammonium wohl unterscheiden.

Eine genauere Berücksichtigung der pharmakologisch-toxikologischen Litteratur zeigt, dass ähnlich, wie im Vorstehenden für die Bromide der Alkalien nachgewiesen ist, auch bezüglich der Wirkungsart anderer anorganischer Verbindungen zeitweilig Zweifel bestanden haben, resp. noch bestehen.

Letzteres ist besonders der Fall bei der Beurteilung der

Wirkungsart einzelner Salze der Pflanzenbasen, von denen hier in erster Linie das Coniin genannt werden muss. Obwohl schon weit über 50 Experimentatoren sich mit Untersuchungen über die Wirkung des Coniin beschäftigt haben, so ist doch noch keine Einigkeit bezüglich der Wirkungsart erzielt. Dass das Coniin lähmt, und zwar im Sinne des Curare, das wird bis auf ganz vereinzelte Widersprüche im allgemeinen zugegeben; betreffs der Wirkung auf das Centralorgan dagegen, besonders auf das Rückenmark und die Medullarcentren, widersprechen sich die einzelnen Untersucher, da einige behaupten, das Coniin wirke auf die genannten Teile des Nervensystems garnicht ein, andere bei ihren Versuchen krampfige Affektionen und ähnliches hervortreten sahen, die sie als centrale Erregungen deuten wollten, während wieder andere von einer centralen Lähmung sprechen. Auf diese Widersprüche ist in der Litteratur mehrfach in den letzten Jahren hingewiesen worden und man hat auch nach einer Erklärung derselben gesucht. Zweifellos haben zu einer grossen Zahl der Versuche am Tier und am Menschen unreine Präparate gedient, Coniin des Handels, dem von der Darstellung her verschiedene Stoffe beigemengt waren, die namentlich die Wirkung auf das Nervensystem beeinflussen mussten.

Sieht man genauer die betreffenden Abhandlungen durch, dann stösst man auf einen zweiten Punkt, der entschieden Beachtung verdient. Es wurden nämlich, besonders in der Neuzeit, statt des früher viel gebrauchten unverbundenen Coniin, das an der Applikationstelle stark ätzend wirkt, vorzugsweise das Chlorhydrat und Bromhydrat, die beide als gut krystallisierende Körper in den Handel kommen, gebraucht, auffallender Weise aber von demselben Experimentator meist nur ein Salz untersucht. Nur in einer neueren, kurzen Mitteilung von Archaroff, der bei seinen Versuchen beide Salze neben einander verwertete, findet sich die nur ganz kurze Bemerkung, dass er »keinen sichtbaren Unterschied in der Wirkung beider Salze bemerken konnte.« Sieht man die anderen Arbeiten durch, so findet man, dass die Benutzer des Bromhydrats meist die centrale Erregung bestreiten, während sie von denen angegeben wird, die das Chlorhydrat bei den Tieren prüften. Auf diesen Umstand macht schon Boehm aufmerksam in seiner Besprechung der von Tiryakian und von Prevost ausgeführten Untersuchungen, indem er sich so ausdrückt: Es ist

dies als eine Lücke zu bezeichnen, »als bei den relativ grossen Mengen von Coniinhydrobromat (bis 0,5 g), welche zur Vergiftung von Warmblütern erforderlich sind, und dem hohen Bromgehalt des Salzes (38,46 %) die Möglichkeit einer gleichzeitigen Bromwirkung keineswegs a priori ausgeschlossen werden kann.«

Trotz dieses beachtenswerten Hinweises eines erfahrenen Experimentators ist bisher eine genaue vergleichende Untersuchung der Wirkung der beiden genannten Coniinsalze nicht ausgeführt worden. Aber auch für andere Pflanzenbasen fehlt ein Vergleich zwischen der Wirkungsart der chlor- und bromwasserstoffhaltigen Salze.

Auf diese Verhältnisse machte mich Herr Professor Dr. Falck aufmerksam, als ich ihn um ein Thema zur Doktordissertation bat, und forderte mich auf, einen Beitrag zur Beantwortung der in dieser Beziehung gestellten Fragen zu liefern. In der schon eingangs erwähnten Dissertation von Blanck sind eine kleine Zahl von Strychninsalzen, darunter auch das Chlorhydrat, geprüft worden. Es konnte somit leicht durch Untersuchungen mit dem Strychninbromhydrat zunächst dargethan werden, ob das, was Boehm für die Coniinsalze als Möglichkeit anführt, sich für die Strychninsalze erweisen liesse.

Aber noch ein anderes Ergebnis der von Blanck vorgenommenen Vergleichung liess es wünschenswert, ja notwendig erscheinen, die Untersuchungen fortzusetzen und auf andere Strychninsalze auszudehnen. Blanck fand nämlich, die letalen Gaben der Salze in unverbundenes Strychnin umrechnend, dass zur Tötung von dem Nitrat 1,406, von dem Chlorhydrat 1,4064, vom Sulfat 1,4242 und vom Oxalat 1,4232 mg Strychnin angewandt werden müsse. Dieser Unterschied in der Wirkungskraft der paarweise zusammengehörigen Salze sind von Blanck nicht weiter berücksichtigt worden, während er doch entschieden nicht ganz unbeachtet gelassen werden sollte, denn eine genaue Vergleichung ergiebt, dass die letalen Gaben der Salze, in denen einbasische Säuren (Nitrat und Chlorhydrat) enthalten sind, sehr gut übereinstimmen und entsprechend wieder die Salze, in denen die zweibasischen Säuren (Sulfat und Oxalat) eine Rolle spielen. Es wurde für mich somit die Aufgabe dahin präcisiert, ausser dem Bromhydrat zunächst noch das Salz einer zweibasischen

Säure zu untersuchen und ausserdem noch darüber Aufschluss zu bringen, wie die Salze dreibasischer Säuren sich verhalten.

In Übereinstimmung mit den Versuchen von Blanck wurden zu unseren Versuchen ebenfalls Tauben gewählt; die Gifte: Bromhydrat, Tartrat, Phosphat und Arsenat, wurden völlig wasserfrei abgewogen und als wässrige Lösungen entsprechende Mengen unter die Haut der Brust eingeführt.

1. Versuche mit Strychninbromhydrat.

Das zu den Untersuchungen dienende Salz wurde im hiesigen Institut aus brucinfreiem Strychnin und reiner, von Kahlbaum bezogener Bromwasserstoffsäure hergestellt und nach mehrfachem Umkrystallisieren aus Wasser als farblose, glänzende Nadeln erhalten. Eine Probe des Salzes wurde der Analyse unterworfen. 0,2458 g lufttrockener Substanz verloren im Vacuum über Schwefelsäure bei c. 90° bis zu constantem Gewicht getrocknet 0,0115 g Wasser und enthielten nach der gewichtsanalytischen Bestimmung 0,04595 g Bromwasserstoffsäure. Diese Werte stehen mit der von Stöhr angegebenen Formel des Salzes

$$(C_{21}H_{22}N_2O_2)\,HBr + H_2O$$

im Einklang, wie aus folgender Zusammenstellung ersichtlich:

	Wasser:	HBr:	
Berechnet:	4,16 %	19,52 %	des aq freien Salzes.
Gefunden:	4,66 %	19,61 %	

Diese Zahlen ergeben, dass unser Salz chemisch rein ist. Die wichtigsten Ergebnisse der damit ausgeführten Versuche stelle ich hier tabellarisch zusammen:

Tabelle 1.

Nummer der Versuche.	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Relative Giftmenge in mg	Bemerkungen.
1	297	0,52	1,75	Krampf nach $8^1/_4$ m, 2 Anfälle, Tod in 13 m.
2	307	0,54	1,74	» » 5 m, 2 Anfälle in $3^3/_4$ m.
3	306	0,51	1,67	Schreckhaft, krampfig.
4	437	0,36	0,82	
5	292	0,23	0,77	»
6	416	0,30	0,72	
7	278	0,15	0,54	
8	399	0,20	0,50	»
9	359	0,17	0,47	Keine Wirkung.

Zur Illustration der durch das Bromhydrat hervorgerufenen Erscheinungen diene folgender Protokollauszug:

2. Versuch.

307 g schwere Taube.

10h 10m: Einspritzung von 0,535 mg Strychninbromhydrat.

12½m: Das Tier ist sehr unruhig.

13½m: Geht stark krampfig.

14m: 17 Atmungen in 5 Sec. Das Tier ist sehr aufgeregt.

15m: Allgemeiner Krampf: Die Taube fällt unter heftigem Flügelschlagen auf die Brust, wirft sich zunächst noch etwas hin und her und verharrt dann auf einer Stelle; der Schwanz ist jetzt fächerförmig ausgebreitet, etwas in die Höhe gereckt und die einzelnen Federn in lebhafter Bewegung. Die Flügel sind etwas vom Körper abstehend, ebenfalls tetanisch afficiert, der Kopf schwach nach dem Rücken zurückgeschlagen; an den grösseren Muskelpartien fühlt man lebhaftes Muskelschwirren, aber die Atmung besteht noch fort, wenn auch gegen den vorhergehenden Zustand stark verlangsamt und erschwert, und erfolgt zum Teil mit weitem Öffnen des Schnabels. Die Pupillen sind während dieses Anfalles weit. — Dieser Krampf lässt bald nach.

15¼m: 20 Atmungen in 5 Sec.

16½m: Die Taube, die bisher mit krampfiger Haltung ruhig auf der Brust gelegen, wird wieder von einem sehr kurzen Anfall heimgesucht; gleich darauf 25 Atmungen in 5 Sec.

17m: Wieder stärkeres Muskelschwirren. Gleich darauf 28 Atmungen in 5 Sec.

18¾m: Sehr heftiger allgemeiner Krampf mit äusserst erschwerter Atmung, die aber bald nach dem Nachlass des Krampfes wieder sehr frequent erfolgt.

21m: 20 Atmungen in 5 Sec. Beine noch immer nach hinten gestreckt.

23½m: 26 Atmungen in 5 Sec.

25¼m: Wieder heftiges Muskelschwirren bei sehr frequenter Atmung.

25¾m: 32 Atmungen in 5 Sec.

10h 28m: Heftiges Muskelschwirren. 29 Atmungen in 5 Sec.
41m: 24 Atmungen in 10 Sec. Ist noch immer etwas krampfig.
53m: 8 Atmungen in 10 Sec. Steht wieder, mit dem Schwanze sich stützend. Erholt sich wieder.

Zu dem Inhalte dieses Protokolles sei hinzugefügt, dass bei dem Herabgehen mit den Giftmengen zunächst der allgemeine tetanoide Krampf aus dem Symptomenbild verschwand und die Tauben alsdann nur noch Schreckhaftigkeit, krampfiges Zusammenfahren, Zittern, Muskelschwirren, Flexion der Krallen und andere schwache krampfige Erscheinungen darboten; letztere fielen weg, wenn die Giftmenge noch stärker herabgesetzt wurde, dann blieb als einzige Giftwirkung Schreckhaftigkeit nachweisbar.

Vergleicht man die hier gemachten Angaben mit dem, was Rothmaler und Blanck bei den mit Strychninsalzen vergifteten Tauben sahen, dann kommt man zu der Überzeugung, dass die Wirkungsart des Strychnin keine Änderung erfahren hat infolge des Austausches der Salpetersäure, resp. der Chlorwasserstoffsäure durch die Bromwasserstoffsäure: **Die genannten Salze rufen bei der von uns benutzten Tierart die gleichen Erscheinungen hervor.**

Durch unsere Versuche wurde in erster Linie die minimal letale Gabe festgestellt und gefunden, dass 1,7508 mg Strychninbromhydrat für 1000 g Körpergewicht genügen, um dem Leben der Taube ein Ende zu setzen. Weiter haben wir gefunden, dass 99½ % dieser eben verzeichneten Giftmenge noch den allgemeinen Krampf, wie er im obigen Protokolle genauer geschildert ist, hervortreten lässt, dass 44 % jener Gabe ausser Schreckhaftigkeit noch die verschiedenen krampfigen Erscheinungen bedingen und dass 28,6 % nur noch Anlass zu erhöhter Schreckhaftigkeit geben.

2. Versuche mit Strychnintartrat.

Das von uns benutzte Präparat wurde ebenfalls in dem hiesigen Institut aus bruceinfreiem Strychnin und reiner von Kahlbaum bezogener Weinsäure dargestellt, und zwar derart, dass auf ein Molekül der Säure zwei Moleküle Strychnin genommen wurden. Es wurde so das neutrale Strychnintartrat erhalten in Form langer, glänzender Nadeln, deren Zusammensetzung in der

Litteratur nicht übereinstimmend angegeben wird; denn während Arppe darin 4 H_2O gefunden haben will, berechnet sich nach den Analysenergebnissen von Pasteur der Krystallwassergehalt zu $7^1/_2$ aq. Mit Rücksicht hierauf wurde der Wassergehalt der erhaltenen Krystalle genauer bestimmt und das wasserfreie Salz zur quantitativen Bestimmung des Strychnin verwertet. 0,2328 g der längere Zeit im warmen Zimmer gestandenen Krystallmasse verloren im Vacuum über Schwefelsäure 0,0285 g H_2O und es wurden nach der Ausscheidung des Strychnin durch Ammoniak aus der wässrigen Lösung und Wägung des auf dem Filter gesammelten freien Strychnin von diesem 0,1637 g erhalten. Diese analytischen Ergebnisse stimmen am besten zu der Formel:

$$(C_{21}H_{22}N_2O_2)\,C_4H_6O_6 + 6\,H_2O,$$

denn es stellt sich:

	Wasser:	Strychnin:	
Berechnet:	11,66 %	81,66 %	des wasserfreien Salzes.
Gefunden:	12,24 %	80,64 %	

Man ersieht hieraus, dass bezüglich des Wassergehaltes die von uns geprüften Krystalle eine Mittelstellung einnehmen gegenüber den Salzen, die zu den älteren Analysen gedient haben.

Tabelle 2.

Nummer der Versuche.	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Relative Giftmenge in mg	Bemerkungen.
10	290	0,50	1,72	Krampf nach $4^3/_4$ m, 3 Anfälle, Tod nach $10^3/_4$ m.
11	363	0,61	1,68	» » 20 m.
12	309	0,51	1,65	Schreckhaft, krampfig.
13	337	0,54	1,59	» »
14	250	0,195	0,78	» »
15	381	0,28	0,73	
16	402	0,23	0,57	»
17	341	0,185	0,54	
18	288	0,145	0,50	Keine Wirkung.

Eine genauere Durchsicht der von uns bei den Tierversuchen gemachten Aufzeichnungen ergiebt, dass auch das weinsaure Strychnin, mit der Höhe der Giftmenge wachsend, als Giftwirkungen hervortreten lässt: Schreckhaftigkeit und Zusammenfahren,

dann krampfiges Vorwärtsgehen, krampfiges Zittern — Wirkungen, die dann zu dem allgemeinen, oben bereits genauer beschriebenen Krampfe sich steigern können; nach der letalen Gabe ging der allgemeine Krampf in Tetanus über, der freilich nur von kurzer Dauer war, während dessen die Atmung pausierte und schnell zum Tode führte.

Hat somit die Weinsäure als Komponent des Strychninsalzes an dessen Wirkungsart nichts geändert, so wurde bezüglich der Wirkungskraft von uns festgestellt, dass die minimal letale Gabe 1,7241 mg beträgt, sowie dass 97,5 % von dieser noch zum allgemeinen Krampf führen, 45,2 % davon zum Krampfigsein und 31,5 % zur Schreckhaftigkeit Anlass geben.

3. Versuche mit Strychninphosphat.

Das von Merck in Darmstadt bezogene Salz musste, weil brucinhaltig, durch öfters wiederholtes Umkrystallisieren gereinigt werden; es wurde ein Präparat erhalten, das aus büschelförmig vereinigten Nadeln bestand. Dieses saure phosphorsaure Strychnin wurde von Anderson untersucht und darin $2H_2O$ gefunden. Die hier ausgeführte Analyse des Salzes füge ich hier ein: 0,3066 g der lufttrockenen Substanz verloren im Vakuum über Schwefelsäure 0,0298 g Wasser und lieferten bei der gewichtsanalytischen Bestimmung 0,2136 g Strychnin. Vorstehende Werte stimmen am besten zu der Formel:

$$(C_{21}H_{22}N_2O_2)\,H_3PO_4 + 2^1/_2\,H_2O,$$

welche verlangt:

	Wasser:	Strychnin:	
Berechnet:	9,43 %	77,32 %	des wasserfreien Salzes.
Gefunden:	9,72 %	76,83 %	

Über die wichtigsten Versuchsergebnisse giebt folgende Tabelle Aufschluss:

Tabelle 3.

Nummer der Versuche.	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Relative Giftmenge in mg	Bemerkungen.
19	361	0,66	1,83	Krampf nach 4 m, 3 Anfälle und Tod nach $7^1/_2$ m.
20	320	0,58	1,81	» » 14 m.
21	318	0,55	1,73	» » 5 m, 2 Anfälle in 11 m.
22	393	0,65	1,64	» » 11 m, 3 » » $5^1/_2$ m.
23	309	0,48	1,55	Schreckhaft, krampfig.
24	378	0,31	0,82	» »
25	443	0,35	0,78	
26	282	0,17	0,60	
27	293	0,16	0,55	»
28	280	0,15	0,54	Keine Wirkung.

Es würde zu weit führen, hier wiederum genauer auseinanderzusetzen, welche Erscheinungen bei unsern Tauben nach den verschieden abgestuften Giftmengen beobachtet worden sind; es genüge hier die Angabe, dass wir nach Vollendung der Versuchsreihe die feste Überzeugung gewonnen haben: **Die Wirkungsart des Strychnin erfährt keine Änderung, wenn an Stelle der Bromwasserstoffsäure resp. der Weinsäure die Phosphorsäure zur Salzbildung herangezogen wird.**

Als minimal letale Dosis ergiebt sich aus dem Versuchspaar 19 und 20 die Menge von 1,828 mg Strychninphosphat; durch die übrigen Versuche wurde festgestellt, dass 94,4 % der Tötungsgabe noch allgemeinen Krampf, 44,9 % noch Krampfigsein und 29,9 % noch Schreckhaftigkeit bedingen.

4. Versuche mit Strychninarsenat.

Unter den von uns bisher besprochenen Strychninsalzen sind zwei (Tartrat und Phosphat), von deren Säurekomponenten eine Änderung des Wirkungscharakters des Strychnin nicht zu erwarten war und, wie die Versuche ergeben haben, auch nicht bedingt wird. Auch die Annahme, dass in dem Bromhydrat vielleicht die Wirkung der Bromwasserstoffsäure sich bemerklich machen könnte, ist durch unsere Versuche beseitigt; offenbar konnte ein Einfluss

auf den Wirkungscharakter des Strychnin durch das Brom deshalb nicht ausgeübt werden, weil es doch im allgemeinen zu den schwächer wirkenden Körpern gerechnet werden muss. — Da es uns darauf ankam, eine stark giftige Säure, mit dem Strychnin kombiniert, zur Wirkung zu bringen, so fiel unsere Wahl auf das arsenigsaure Salz, von dem in der Litteratur angegeben wird, dass es schöne mattweisse Würfel bilde, die schon in 35 Teilen kalten Wassers löslich seien. Das von Merck in Darmstadt bezogene Strychninum arsenicosum wurde, weil brucinhaltig, vielfach umkrystallisiert und so die erwähnten charakteristischen Krystalle erhalten, die entsprechend den Angaben des ersten Darstellers in der That wasserfrei waren. Als die zu den Versuchen dienende Lösung hergestellt werden sollte, ergab sich aber, dass dies Salz durchaus nicht so leicht löslich ist wie angeführt und dass es unmöglich, die für die Versuche notwendige Concentration der Lösung, selbst unter Benutzung von verdünntem Weingeist, zu erhalten. Das Salz wurde nunmehr nach Ceresoli's Angabe aus Strychnin und arseniger Säure dargestellt, aber wieder die äusserst schwer löslichen Krystallwürfel erhalten.

Da es somit unmöglich, das arsenigsaure Salz zu prüfen, so wurde die Arsensäure gewählt, zumal nach der von Binz & Schulz aufgestellten Theorie der Wirkungsart der löslichen Arsenverbindungen, sowie nach den sonst gemachten Erfahrungen ein wesentlicher Unterschied zwischen der Giftwirkung der Arsenite und Arsenate nicht angenommen werden kann. Die Darstellung des Salzes erfolgte im Institute nach den darüber gemachten Angaben von Chiappero aus brucinfreiem Strychnin und reiner Arsensäure. Entsprechend dieser Darstellung wurde das unserem Phosphat analog zusammengesetzte saure arsensaure Strychnin in kleinkrystallinischer Form erhalten, das nach Chiappero der Formel

$$(C_{21}H_{22}N_2O_2)\,H_3AsO_4 + {}^1/_2\,H_2O$$

entspricht. Auch hier wurde in dem lufttrockenen Salze (0,2005 g der Substanz) nur 3,8 mg H_2O gefunden, gleich 1,9 %, während obige Formel 1,86 % verlangt. Dieses analytische Ergebnis, sowie die Art der Darstellung liessen keinen Zweifel, dass wir das erwartete Präparat zur Untersuchung hatten.

Tabelle 4.

Nummer der Versuche.	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Relative Giftmenge in mg	Bemerkungen.
29	303	0,612	2,02	Krampf nach 6m, 2 Anfälle und Tod nach 12m.
30	308	0,612	1,99	» » 4¾m, 5 Anfälle in 23m.
31	333	0,643	1,93	Schreckhaft, krampfig.
32	340	0,31	0,9	
33	280	0,25	0,89	» »
34	437	0,37	0,85	
35	278	0,23	0,83	
36	349	0,224	0,64	
37	309	0,184	0,59	Keine Wirkung.
38	257	0,148	0,58	

Mit Rücksicht auf die Frage, ob die Wirkungsart des Strychnin eine Veränderung durch die Vereinigung mit der stark wirkenden Arsensäure erfahren, sei hier eines der interessanteren Protokolle im Auszuge mitgeteilt.

30. Versuch.

308 g schwere Taube.

10h 38m: Einspritzung von 0,612 mg Strychninarsenat.
40m: 11 Atmungen in 15 Sec.
41½m: Schwaches Zittern.
42m: Geht krampfig steif.
42¾m: Heftiger allgemeiner Krampf, wie er in dem oben mitgeteilten Protokolle des 2. Versuches (Seite 11) genauer beschrieben ist.
43¼m: Nachlass. 14 Atm. in 10 Sec.
44½m: 15 Atm. in 5 Sec.
47¼m: Hin und wieder krampfiges Flügelschlagen.
51¼m: Allgemeiner Krampf.
52½m: Stärkerer Krampfanfall.
58¾m: Heftiger allgemeiner Krampf; gleich darauf 28 Atm. in 5 Sec.
11h 6m: Allgemeiner Krampf.
7m: 12 Atm. in 15 Sec.
43m: 9 Atm. in 15 Sec. Erholt sich wieder.

Auch durch die kleineren und kleinsten Gaben wurden bei Benutzung des Arsenats die verschiedenen Merkmale schwächerer und heftigerer krampfiger Affektion beobachtet, sowie das Zusammenfahren und die erhöhte Schreckhaftigkeit.

Aus diesen wenigen Angaben geht zweifellos hervor, dass bei dem Gebrauch des Strychninarsenat dieselben Erscheinungen hervortreten wie nach Anwendung der anderen Strychninsalze. Über die festgestellte Wirkungskraft geben folgende Werte Aufschluss: Minimal letale Gabe 2,02 mg; davon bedingen 98,4 % allgemeinen Krampf, 44,2 % Krampfigsein und 31,8 % Schreckhaftigkeit.

Zum Vergleiche unserer Versuchsreihen unter einander, sowie mit den von Blanck erhaltenen Ergebnissen übergehend, erscheint es notwendig, obwohl bereits bei den einzelnen Salzen Bemerkungen der Art gemacht worden sind, hier generell zu betonen, **dass in der Wirkungsart, in dem Symptomenbild der einzelnen Strychninsalze irgend ein Unterschied nicht aufgefunden werden konnte: Alle acht bisher genau geprüften Salze wirken gleich,** rufen dieselben Erscheinungen bei den Tauben hervor, ganz gleichgültig, ob an dem Salze die an sich wohl ungiftigen Säuren, wie Salzsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure und Weinsäure, oder die schon stärker wirkende Bromwasserstoffsäure oder die stark giftig wirkende Oxalsäure und Arsensäure teilnehmen.

Aus den bereits in den einzelnen Abschnitten gemachten quantitativen Angaben wird man entnommen haben, dass diesbezügliche Unterschiede zwischen den einzelnen Salzen hervorgetreten sind. Um dieses deutlicher zu zeigen, gebe ich folgende Zusammenstellung, in der, wenn auch in anderer Reihenfolge, auch die Versuchsergebnisse von Blanck Aufnahme gefunden haben:

Tabelle 5.

Strychninsalz.	Tetanus und Tod.	Allgemeiner Krampf.	Krampfigsein.	Schreckhaftigkeit.
Nitrat	100	95,40	46,97	29,92
Chlorhydrat	100	95,28	47,86	30,00
Bromhydrat	100	99,53	44,01	28,63
Sulfat	100	98,83	48,54	30,01
Oxalat	100	99,13	46,24	30,85
Tartrat	100	97,46	45,24	31,47
Phosphat	100	94,43	44,86	29,87
Arsenat	100	98,40	44,19	31,83
Mittel . .	100	97,31	45,99	30,32

Von der festgestellten Tötungsdosis ausgehend, wurden die übrigen Gaben in Procente jener umgerechnet und in vorstehende Tabelle derart eingeordnet, dass die den einbasischen Säuren zugehörigen Zahlen den drei zweibasischen vorangestellt wurden und die zwei dreibasischen Säuren den Schluss bilden. Sehen wir uns die in die dritte bis fünfte Spalte eingetragenen Werte, sie zugleich mit den berechneten Mittelwerten vergleichend, etwas näher an, dann finden wir, dass bezüglich der die Schreckhaftigkeit bedingenden Relativgaben die einzelnen Salze am genauesten übereinstimmen, dass dieses weniger der Fall ist bezüglich der Gaben, die Krampfigsein veranlassen, und noch weniger bei denen, durch die der allgemeine Krampf ausgelöst wird. Die einzelnen Spalten musternd, können wir nirgends einen Anhaltepunkt dafür finden, dass das chemische Verhalten der an dem Salze teilnehmenden Säure irgendwie massgebend sei. Nirgends herrscht Übereinstimmung, weder unter den ein- noch zwei- noch dreibasischen Säuren für die drei hier in Betracht kommenden Erscheinungen. Ein bunter Wechsel tritt in den einzelnen Reihen hervor, der kaum eine andere Deutung zulässt, als dass die festgestellten Unterschiede zwischen den einzelnen Salzen in den bei Versuchen mit Tieren unvermeidlichen Versuchsfehlern (Ernährungszustand der Tiere, Einfluss des Geschlechts und anderes mehr) begründet ist, Fehler, die nur durch eine Vervielfältigung der Versuche verkleinert, aber wohl kaum völlig beseitigt werden könnten.

Zum wichtigsten Ergebnis dieser Vergleichung übergehend, gebe ich zunächst hier:

Tabelle 6.

Strychninsalz.	Minimal letale Gabe in mg	Darin enthalten freies Strychnin. mg
Nitrat	1,6710	1,4060
Chlorhydrat . .	1,5601	1,4064
Bromhydrat . .	1,7508	1,4091
Sulfat	1,6331	1,4242
Oxalat. . . .	1,6149	1,4232
Tartrat . . .	1,7241	1,4080
Phosphat. . .	1,8283	1,4136
Arsenat . . .	2,0198	1,4173
Mittel . . .	—	1,4135

Mustern wir die in die zweite Spalte eingetragenen Milligrammdosen, die uns angeben, wieviel des absolut wasserfreien Strychninsalzes für 1000 g Taube tötlich wirken, so erkennen wir auch hier wieder einen nicht unbedeutenden Wechsel in der Höhe der Gaben. Erwähnenswert ist mit Rücksicht auf die oben gemachten Bemerkungen, dass die beiden Strychninsalze, deren Säuregehalt vielleicht eine Nebenwirkung hätte bedingen können, das Bromhydrat und Arsenat, durchaus nicht durch die kleinsten Gaben töten, dass im Gegenteil von allen den geprüften Salzen dem Arsenat die grösste Tötungsdosis zukommt. — Doch dieser Vergleich hat nur geringen Wert, weil ja doch die hier verzeichneten Gaben wesentlich beeinflusst sind von der wechselnden Grösse des Molekulargewichts des Salzes.

Einwandsfrei kann ein solcher Vergleich nur durchgeführt werden, wenn man berechnet, wie das von uns geschehen, die in dem einzelnen Salze enthaltene Menge des reinen, unverbundenen Alkaloides. In der dritten Spalte ist das Ergebnis dieser Rechnungen enthalten. Überblicken wir diese Zahlenreihe, so erkennen wir sofort, dass **die in dem Strychninsalz enthaltene Menge des reinen, unverbundenen Strychnin für die Wirkungskraft des betreffenden Salzes allein massgebend ist.** Wir sehen, dass alle in dieser Beziehung bisher geprüften Strychninsalze gleich stark auf die Taube einwirken und dass im grossen und ganzen der Säurekomponent gar keine Rolle spielt.

Wie oben bereits bemerkt, war aus der von Blanck gegebenen Zusammenstellung, kleinste Unterschiede berücksichtigend, herauszulesen, dass die einbasischen Säuren, untereinander gleichwirkend, erheblich stärker seien als die zweibasischen. Durch die jetzt ausgeführten Versuche mit dem Bromhydrat, sowie mit dem Tartrat wird der oben erörterte Zweifel beseitigt; denn wir fanden, dass das Salz der zweibasischen Säure (Tartrat) stärker wirkt als das der einbasischen Säure (Bromhydrat) und fast ebenso stark ist als Chlorhydrat und Nitrat. Es bleibt mithin kaum etwas anderes übrig als anzunehmen, dass die in der That stärker abweichenden Gaben für Sulfat und Oxalat Versuchsfehlern, Zufälligkeiten ihren Ursprung verdanken; ähnliches dürfte anzunehmen sein bezüglich der guten Übereinstimmung der dreibasische Säuren enthaltenden Salze (Arsenat und Phosphat).

Als **Gesamtergebnis** dieser Untersuchung haben wir hier noch anzuführen, dass **von den geprüften Salzen, in wasserfreiem Zustande benutzt, im Mittel eine solche Menge tötlich wirkt, die 1,4135 mg unverbundenes Strychnin enthält.**

Zum Schluss erfülle ich die angenehme Pflicht, meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Falck, für die gütige Überlassung der Arbeit sowie für seine liebenswürdige Unterstützung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Vita.

Am 29. Juli 1871 wurde ich, Hermann Steudel, evangel. Konfession, als Sohn des Kaufmanns Herm. Steudel zu Stade geboren. Nachdem ich Ostern 1890 das Abiturientenexamen am Gymnasium meiner Vaterstadt bestanden hatte, studierte ich in Freiburg, Leipzig, Berlin und Kiel. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich in Leipzig am 11. Februar 1892; ebendaselbst genügte ich im Sommer 1892 meiner Militärpflicht bei dem 7. königlich sächsischen Infanterie-Regiment „Prinz Georg, Herzog zu Sachsen" Nr. 106. Das medizinische Staatsexamen beendete ich in Kiel am 24. Januar 1895; am 2. Februar 1895 bestand ich das Examen rigorosum.